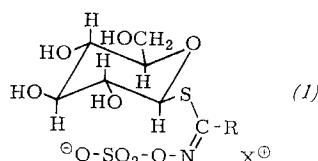


Symposium über Isothiocyanate

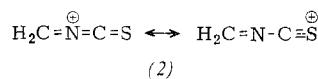
Die Chemische Gesellschaft und die Biologischen Institute der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften veranstalteten gemeinsam mit der Chemischen Fakultät der Slowakischen Technischen Universität Bratislava, vom 15. bis 17. Oktober 1964 auf Schloß Smolenice (Slowakei) ein Symposium über Isothiocyanate. In mehr als 30 Vorträgen wurde über Synthesen, Reaktionen, physikalisch-chemische Eigenschaften, biologische Wirkungen und medizinische Anwendungen von Isothiocyanaten und Senfölglicosiden als nativen Isothiocyanat-Vorstufen berichtet.

Die Senfölglicoside, z. B. (1), sind eine interessante Naturstoffklasse, deren lang umstrittene Struktur heute als die substituierter Thioiminoäureester gesichert ist.

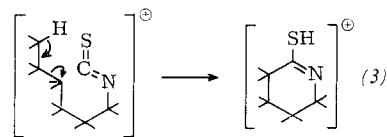


Durch eine enzymatisch ausgelöste Hydrolyse mit folgender intramolekularer Umlagerung wird die Bildung der Isothiocyanate erklärt. Bisher sind etwa 50 Glucoside des gleichen Grundgerüsts, aber mit verschiedenen Gruppen R bekannt. (R = gesättigte und ungesättigte aliphatische Gruppen, unverzweigte Ketten mit Hydroxy- und Carbonylgruppen in β - oder γ -Stellung und mit Methylmercapto-, -sulfoxo- oder -sulfonylgruppen, aromatische und heterocyclische Reste).

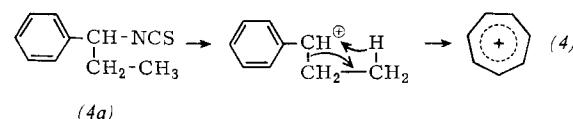
A. Kjaer (Kopenhagen, Dänemark) berichtete über die Konstitutionsaufklärung von Isothiocyanaten $R'NCS$ natürlichen Ursprungs. Dabei hat sich bei äußerst geringem Substanzaufwand eine Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie besonders bewährt. Isothiocyanate mit unverzweigten Ketten R' zeigen Linien der Massenzahl 72, die einem mesomerie-stabilisierten Ion (2) zugeordnet werden. Alle Reste R' mit sechs oder mehr C-Atomen lassen



sich an einem Ion (3) der Massenzahl 115 erkennen, das durch β -Spaltung und anschließende Cyclisierung gebildet wird.



Aralkyliothiocyanate, z. B. (4a), zeigen ein Maximum bei der Massenzahl 91, das für das Tropylium-Kation (4) charakteristisch ist. Ist der Aromat substituiert, dann liegt das

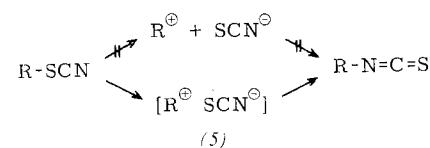


Bruchstück als Benzylium-Kation vor. Das Ion ($\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2^+$) mit der Massenzahl 61 tritt bei allen ω -Methylthioalkyl-isothiocyanaten auf.

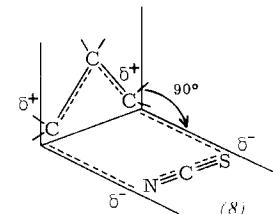
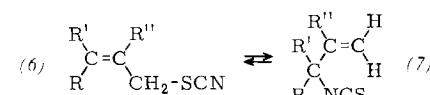
Ein besonders interessantes Senfölglicosid ist das nach N. Kutáček und Mitarbeitern (Prag, ČSR) in vermutlich allen

Brassica- und Raphanus-Gattungen vorkommende Glucobrassicin [(1) mit $R = 3\text{-Indolylmethyl}$]. Es wird als strumiger (kropfbildender) Faktor der Kohlarten angesehen, weil das bei der enzymatischen Hydrolyse ($\text{pH} = 7$) gebildete 3-Indolylmethyl-isothiocyanat sofort in das strumige Thiocyanat-Ion zerfällt. Das verbleibende 3-Indolylmethylen-Kation wird durch die Ascorbinsäure der Kohlarten in Ascorbigen übergeführt. Die Biosynthese des Glucobrassicins verläuft über Tryptophan, dessen Gehalt – besonders nach Untersuchungen an Gerste – durch Zn^{2+} erhöht und durch Bestrahlung erniedrigt wird. Nach Einwirkung von $^{35}\text{SO}_2$ (1,7 mC/l) auf junge Blumenkohlpflanzen unter Bestrahlung mit 500-W-Glühlampen konnte papierchromatographisch markiertes Glucobrassicin und nach enzymatischer Spaltung mit Myrosinase $^{35}\text{SCN}^-$ nachgewiesen werden. Diese Untersuchungen verdienen besonders wegen des hohen SO_2 -Gehalts in Industriegebieten Beachtung.

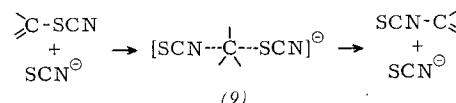
Über die Mechanismen der Isomerisierung von Thiocyanaten zu Isothiocyanaten berichtete A. Faya (Perugia, Italien). Die Umlagerung gesättigter aliphatischer Thiocyanate ist nach Untersuchungen an markierten Verbindungen nicht als einfache Dissoziation aufzufassen, sondern verläuft über ein inneres Ionenpaar (5).



Der geringe Substituenten- und Lösungsmitteleinfluß bei der kinetisch kontrollierten Isomerisierung von Allylthiocyanaten (6) legt einen intramolekularen nicht-ionischen Übergangszustand (8) nahe. Wird durch die Isomerisierung ein weniger stabiles C-Skelett gebildet, dann verläuft die Isomerisierung nur bis zu einem Gleichgewicht. Das ist z. B. beim Übergang von γ -Methylallyl-thiocyanat [(6) mit $R = \text{CH}_3; R' = R'' = \text{H}$] zum α -Methylallyl-isothiocyanat [(7), $R = \text{CH}_3; R' = R'' = \text{H}$] der Fall, der mit einem Verlust an Hyperkonjugationsenergie



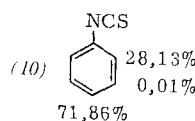
durch Isolierung der Methylgruppe von der Doppelbindung erkauft werden muß. Eine Isomerisierung über das ambidente Thiocyanat-Ion (9) als direkter nucleophiler Austausch findet bei solchen primären Thiocyanaten statt (z. B. Benzyl- und Benzhydryl-), die keine Neigung zur Ionisierung zeigen.



Die Thiophosgenierung von Aminen zu Isothiocyanaten versagt nach K. Antoš (Bratislava, ČSR), wenn die Aminogruppe, wie z. B. im 9-Aminoacridin, einer Amino-Imino-Tautomerie unterliegt. Auch durch H-Brücken stark fixierte

Amine reagieren nicht mit Thiophosgen. 2-Aminoazobenzol kann erst dann mit Thiophosgen umgesetzt werden, wenn durch eine zusätzlich eingeführte Methylgruppe in 3-Stellung eine für die H-Brückenbindung der Aminogruppe ungünstige Konstellation erzwungen wird.

Einige Referate beschäftigten sich mit der Struktur und Reaktivität der Isothiocyanat-Gruppe. Aus den Dipolmomenten p- und m-substituierter Phenylisothiocyanate und besonders dem nahe Null liegenden Wert für p-Phenyl-diisothiocyanat (0,009 D) ergibt sich nach K. Antoš, A. Martvoň und P. Kristián (Bratislava, ČSR) eine angenähert lineare Gruppierung des aromatischen Restes mit der NCS-Gruppe. Für p-Chlorphenylisothiocyanat wurde ein Winkel von $162^{\circ}44'$ berechnet. Unter Berücksichtigung des Dipolmoments von Phenylisothiocyanat (2,9 D) und tert. Butylisothiocyanat (3,73 D) wurden die theoretischen Ausbeuten der Nitrierung



von (10) berechnet. Eine elektrophile Substitution bei aromatischen Isothiocyanaten ist bis jetzt noch nicht gelungen. Nach (10) übt damit die Isothiocyanat-Gruppe einen Minus-I-Effekt aus, der dem der Halogen-Substituenten vergleichbar ist.

A. M. Kardos (Prag, ČSR) untersuchte die polarographische Reduktion m-substituierter Phenylisothiocyanate. Danach ergibt sich eine lineare Korrelation der Halbstufenpotentiale mit den σ_m -Konstanten der polaren Substituenten bei einer Neigung der Geraden von $\rho = 0,22$. Die polarographische Untersuchung der Kinetik der Addition des OH- Ions an Isothiocyanate in einem Wasser/Methanol/Dioxan-System ergab eine ebenfalls lineare Hammett-Beziehung der Logarithmen der Geschwindigkeitskonstanten zu den σ_m -Konstanten bei einer Neigung von $\rho = 1,57$. Š. Kováč (Bratislava, ČSR) berichtete über die IR-Spektren einer Serie m- und p-substituierter Phenylisothiocyanate in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität. Die Schwingungsfrequenzen der NCS-Gruppe und die integrierten Intensitäten der Absorptionsbande bei 2100 cm^{-1} zeigen eine lineare Korrelation mit den Hammettschen σ -Konstanten. Danach wird Isothiocyanaten



mit elektronenanziehenden Substituenten die bevorzugte mesomere Struktur (11) und solchen mit Elektronendonatoren die Struktur (12) zugeschrieben. Die NCS-Gruppe zeigt kaum eine Beteiligung an der Mesomerie des aromatischen Kerns.

Über die Ramanspektren p-substituierter Phenylisothiocyanate berichtete M. Pisářík (Bratislava, ČSR). Sämtliche Spektren enthalten eine breite Absorptionsbande um 2100 cm^{-1} , eine starke bei 1250 cm^{-1} und eine schwache bei 927 cm^{-1} ; die erste Bande wird durch den Substituenten beeinflußt. Die Lage des Maximums bei 2100 cm^{-1} hängt linear von den Hammettschen σ_p -Konstanten ab, mit negativer Tangentensteigung. Durch Interpolation wurde der Wert $\sigma_p(\text{NCS}) = 0,34 \pm 0,09$ für die NCS-Gruppe ermittelt.

Beiträge zu den Beziehungen zwischen Struktur und biologischer Wirksamkeit der Isothiocyanate und dem Wirkungsmechanismus von Isothiocyanaten auf die zentralen Prozesse des Zellstoffwechsels lieferten P. Kristián, L. Drobniča und P. Nemec (Bratislava, ČSR). Bei m- und p-substituierten Phenylisothiocyanaten ergibt sich eine lineare Korrelation zwischen den biologischen Wirkungsgraden ($\log \text{ED}_{50}$; $\log \text{ID}_{50}$) [*] und den Werten, welche die Reaktivität der NCS-Gruppe ($\log k$; σ) oder eine physikalische Eigenschaft des

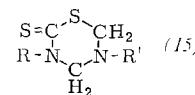
[*] $\text{ED}_{50} \equiv$ Molare Konzentrationen der wirksamen Stoffe, welche die Vermehrung der Mikroorganismen um 50% hemmen. $\text{ID}_{50} \equiv$ Molare Konzentrationen der wirksamen Stoffe, welche die betrachteten Stoffwechselprozesse um 50% hemmen.

ganzen Moleküls (Logarithmus der molaren Löslichkeit oder der Verteilungskoeffizienten) charakterisieren. Der erste Fall, in dem die Reaktivität die den Wirkungsgrad bestimmende Eigenschaft ist, bezieht sich auf die bakteriostatische Aktivität der Isothiocyanate. Sie läßt sich durch die modifizierte Hammett-Gleichung (a) erfassen, in der τ_i und τ_r Maßzahlen

$$\log (\tau_i / \tau_r) = \alpha \beta \quad (a)$$

der biologischen Wirksamkeit von substituierten Isothiocyanaten bzw. Phenylisothiocyanat, α die Tangentensteigung und β die physikalischen Eigenschaften des Substituenten darstellen [1]. Als Größe für die Reaktivität β wurde die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion zwischen Isothiocyanaten und Glycin verwendet. Der zweite Fall, in dem die Löslichkeit die Wirkung der Isothiocyanate bestimmt, gilt für die Wachstumshemmung von Hefen. Diese Unterschiede (Fall I und Fall II) werden durch den verschiedenartigen Bau der Bakterien- und Hefenzellen erklärt: Bei den Bakterien reagieren die Isothiocyanate mit den schon in der Membran lokalisierten Eiweißgruppen und Enzymen, daher wird ihre antimikrobielle Wirkung durch die Reaktivität bestimmt. Der Beeinflussung des Hefewachstums muß aber ein Eindringen in das Zellinnere vorausgehen. Damit hängt die intrazelluläre Inaktivierung in erster Linie von der Lipoidlöslichkeit der Isothiocyanate ab. Die Ursache der antimikrobiellen Wirkung von Isothiocyanaten sehen L. Drobniča (Bratislava, ČSR) und T. Zsolnai (Debrecen, Ungarn) in einem Eingriff in den Eiweiß- und Ribonucleinsäure-Metabolismus und in der Blockierung SH-haltiger Fermente. Man nimmt an, daß die essentiellen Gruppen in der Reihenfolge $\text{SH} > \text{NH}_2 > \text{OH}$ durch Reaktion mit Isothiocyanaten blockiert werden.

Die oft beachtliche Toxizität und der Geruch der Isothiocyanate lassen nur eine begrenzte medizinische Anwendung zu (z. B. als Anthelmintika und zur Behandlung der Trichophytie). In diesem Zusammenhang verdient die Konzeption von A. Rieche und D. Martin (Berlin) Beachtung, einfache Verbindungen zu synthetisieren, die unter physiologischen Bedingungen Isothiocyanate abspalten. So wurden nach dem Vorbild der Senföglucoside synthetische Isothiocyanat-Bildner erhalten, die aber universeller anwendbar sind, weil sie in großer Reinheit dargestellt und genau dosiert werden können und – anders als die senföglucosid-haltigen Pflanzenextrakte – keine Ballaststoffe enthalten. Als solche Verbindungen eignen sich N-monosubstituierte Thiocarbamidsäureester (13), Dithiocarbamidsäureester (14) und 2-Thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazine (15).



Verbindungen wie (13), (14) und (15) sind praktisch nicht toxisch ($\text{LD}_{50} = 2000 \text{ mg/kg}$ bei der Maus) und zeigen bakteriostatische, fungistatische und virustatische Wirkungen noch in 1 bis 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Optimal wirksam sind (13) mit $R = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, (14) mit $R = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$, $R' = \text{p-Cl}$ und (15) mit $R = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ und $R' = \text{CH}_2-\text{COOH}$. Die Verbindungen wirken auch dem Aureomycin vergleichbar wachstumsfördernd bei Jungtieren (nach Untersuchungen von H. Haenel, Berlin [2] und haben eine große Anwendungsbreite bei Pilzerkrankungen. Nach R. Narasimha (Bangalore, Indien) wird die Toxizität der Isothiocyanate in ihren Bisulfit-Addukten stark herabgesetzt, ohne daß die antimikrobiellen Wirkungen beeinträchtigt werden. [VB 873]

[1] Siehe auch R. Zahradník u. M. Chyapil, Experientia 16, 511 (1960).

[2] H. Haenel, G. Heider u. D. Martin, Mber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin 6, 369 (1964).